

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра заводской технологии лекарств

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОГО
ДЕЙСТВИЯ»**

Выполнил: соискатель высшего образования

Фм 19 (4,10д) и-05

специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Мехди ЭЛЬ ШАФИИ

Руководитель: доцент заведения высшего образования

кафедры заводской технологии лекарств, к.фарм.н., доцент

Ирина КРИКЛИВАЯ

Рецензент: доцент заведения высшего образования кафедры

технологии фармацевтических препаратов, к.фарм.н., доцент

Александр МАНСКИЙ

АНОТАЦИЯ

Квалификационная работа содержит 41 страницу, 4 таблицы, 15 рисунков, список используемых источников состоит из 36 наименований.

Квалификационная работа посвящена разработки состава твердой лекарственной формы, а именно капсул дезинтоксикационного действия. В качестве сорбентов природного происхождения были выбраны СЭ корня калгана и семян льна. В ходе комплекса исследований подобраны вспомогательные вещества из группы наполнителей и антифрикционных веществ. На основании проведенных фармако - технологических исследований обоснован оптимальный состав и рациональная технология получения твердых желатиновых капсул.

Ключевые слова: капсулы, сухие экстракты калгана и льна, состав, технология.

ANNOTATION

Qualification work contains 41 pages, 4 tables, 15 figures, a list of references of 36 titles.

Qualification work is devoted to the development of the composition of a solid dosage form, namely capsules with detoxification action. The SEs of galangal root and flax seeds were chosen as sorbents of natural origin. During a series of studies, auxiliary substances were selected from the group of fillers and antifricition substances. Based on the conducted pharmaco-technological studies, the optimal composition and rational technology for producing hard gelatin capsules have been substantiated.

Key words: capsules, dry extracts of galangal and flax, composition, technology.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Раздел 1 Обзор литературы	7
1.1. Определение интоксикации. Виды, симптомы и причины	7
1.2. Капсулы – оптимальная первичная упаковка для инкапсулирования сухих экстрактов	9
1.3. Калган и лен - перспективные природные сорбенты, для лечения интоксикаций	11
Выводы к разделу 1	15
Раздел 2 Характеристика объектов и методов исследования	16
2.1.Характеристика объектов исследования	16
2.2.Характеристика методов исследования	21
Выводы к разделу 2	26
Раздел 3. Разработка состава и технологии твердой лекарственной формы дезинтоксикационного действия	27
3.1. Исследование рынка препаратов дезинтоксикационного действия	27
3.2.Подбор вспомогательных веществ, для оптимального состава твердых капсул дезинтоксикационного действия на основании экспериментальных исследований	30
3.3.Разработка оптимальной технологии промышленного производства твердых желатиновых капсул дезинтоксикационного действия	37
Выводы к разделу 3	40
Выводы	41
Список используемых источников	42
Приложения	46

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

БАВ – биологично активные вещества

ГФУ – Государственная фармакопея Украины

КК – корневище калгана

ЛС – лекарственное средство

ЛРС – лекарственное растительное сырье

ЛФ – лекарственная форма

ЛП – лекарственный препарат

СЭ – сухой экстракт

ССЭ – смесь сухих экстрактов

ТЛФ – твердая лекарственная форма

ТЖК – твердые желатиновые капсулы

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ВР – Британская фармакопея

PhEur – Европейская фармакопея

USP – фармакопея США

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Неправильный образ жизни человека и загрязнение окружающей среды, приводит к негативному воздействию вредных веществ, что в свою очередь и обуславливает интоксикацию организма. Токсины и шлаки, которые попадают и накапливаются в организме, пагубно влияют на все органы и не дают им функционировать в правильном режиме и это все приводит к развитию заболеваний [6,8].

В целях очищения организма и, соответственно, с целью его оздоровления в медицине используют дезинтоксикацию, которая направлена на устранение источников интоксикации, восстановление и стимулирование защитных функций организма. Для этого используются сорбенты как синтетического так природного происхождения [10,11].

Сорбентами природного происхождения являются корни калгана и семена льна, которые благодаря своим комплексам биологически активных веществ, оказывают комплексное влияние на организм человека при относительной безвредности и отсутствии побочных эффектов. Все это дает возможность длительного применения этих лекарственных растений при лечении данной патологии [14,17].

Цель и задачи исследования.

Целью нашей квалификационной работы является разработка твердой лекарственной формы дезинтоксикационного действия с сухими экстрактами корней калгана и семян льна.

Для достижения поставленной цели необходимо решить такие задачи, как:

- рассмотреть виды интоксикации организма, причины и симптомы;
- исследовать рынок Украины на наличие лекарственных средств дезинтоксикационного действия;

- определить объекты исследования – АФИ и вспомогательные вещества и провести технологические исследования;

- разработать оптимальный состав и рациональную технологию капсул дезинтоксикационного действия.

Объект исследования – твердые желатиновые капсулы номером 0; АФИ: сухие экстракты корня калгана и семян льна; вспомогательные вещества: наполнитель – Гален ИК 720, лубрикант – Компритол 888 АТО.

Предмет исследования – исследование органолептических, физико-химических и технологических свойств АФИ, массы для инкапсулирования и готовой продукции; обоснование оптимального состава твердых желатиновых капсул, разработка рациональной технологии получения в заводских условиях.

Методы исследования. В квалификационной работе использованы следующие методы испытаний: органолептические, физико-химические, технологические, математические.

Апробация результатов исследования и публикации. Результаты проведенных исследований были представлены в сборнике научных работ «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології», где представлена публикация тезисов: «Relevance of creation of solid dosage form with disintocaction effect».

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа изложена на 41 странице, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, списка использованных литературных источников и приложений. Библиография включает 36 источник литературы. Работа иллюстрирована 4 таблицами и 15 рисунками.

РАЗДЕЛ 1

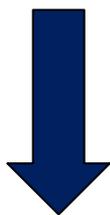
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение интоксикации. Виды, симптомы и причины

Интоксикация организма – это патологическое состояние, обусловленное общим действием на организм человека токсических веществ или же продуктов их разложения [2,6].

Факторы, которые приводят к интоксикации:

- внутренние



образуются внутри организма (заболевания внутренних органов, нарушения обмена веществ, деятельность желез внутренней секреции, инфекционные болезни, злокачественные опухоли, ожоги и т.д) [6,8].

- внешние



попадают в организм извне (яды - животного растительного и, промышленног происхождения, лекарства, алкоголь и т.д) [8,10].

Интоксикации различают:

- по условиям возникновения

- ❖ бытовая:

- пищевая (ядовитые грибы, растения, гельминты и продукты их распада, токсины бактерий)[15];

➤ лекарственная (лекарственная аллергия, неправильное применение ЛП и их передозировка) [2,6];

❖ профессиональная – (несоблюдение правил техники безопасности на производстве [8];

❖ отравления техническими жидкостями (краски, лаки, бензин, керосин).

□ по особенностям клинического течения:

❖ острая;

❖ хроническая.

□ по степени тяжести:

❖ легкая;

❖ средняя;

❖ тяжелая [2,10].

Основными признаками того, что организм человека требует очищения (дезинтоксикации) указывают такие факторы:

- снижение аппетита;
- слабость;
- нарушение пищеварения;
- изменения гормонального фона [6,8].

1.2. Капсулы – оптимальная первичная упаковка для инкапсулирования сухих экстрактов



В последние годы в индустриально развитых странах медико-социальное значение приобретает интоксикация организма человека. Перспективным направлением является разработка фитопрепаратов для лечения данной патологии [2,8,36].

Биологически активные вещества, которые находятся в лекарственных растениях, более близки организму человека, чем синтетические активные фармацевтические ингредиенты, так как практически не имеют побочных эффектов и дают возможность длительного применения [14,17].

Научные исследования свидетельствуют, что фармакологическое действие ЛР наступает только при общем взаимодействии всех БАВ [1].

Благодаря научно-техническому прогрессу появилась возможность перевода лекарственных растений, которые можно использовать в качестве настоев или отваров в экстракционные препараты, такие как сухие экстракты, которые удобны в применении. Нужно также отметить, что сухие экстракты имеют и недостатки - гигроскопичность, в результате чего они превращаются в комковатые массы, которые теряют сыпучесть. Также для них характерен неприятный вкус (горький, терпкий, кисловатый и т.д.), и запах, что ограничивает их применение [18].

Для маскировки неприятного вкуса и запаха используют капсулы. Капсулы - твердая дозированная ЛФ, которая состоит из активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и вспомогательных веществ, заключенных в оболочку [18]. В зависимости от количества пластификаторов капсулы разделяют на 2 типа: твердые (*Capsulae durae operculatae*) и мягкие (*Capsulae molles*) [18,34].

Твердые капсулы состоят из корпуса и крышечки и могут быть изготовлены заранее, а наполнение их осуществляется по мере необходимости [18,34]. Капсулы, как лекарственная форма обладают целым рядом преимуществ, которые представлены на рисунке 1.1

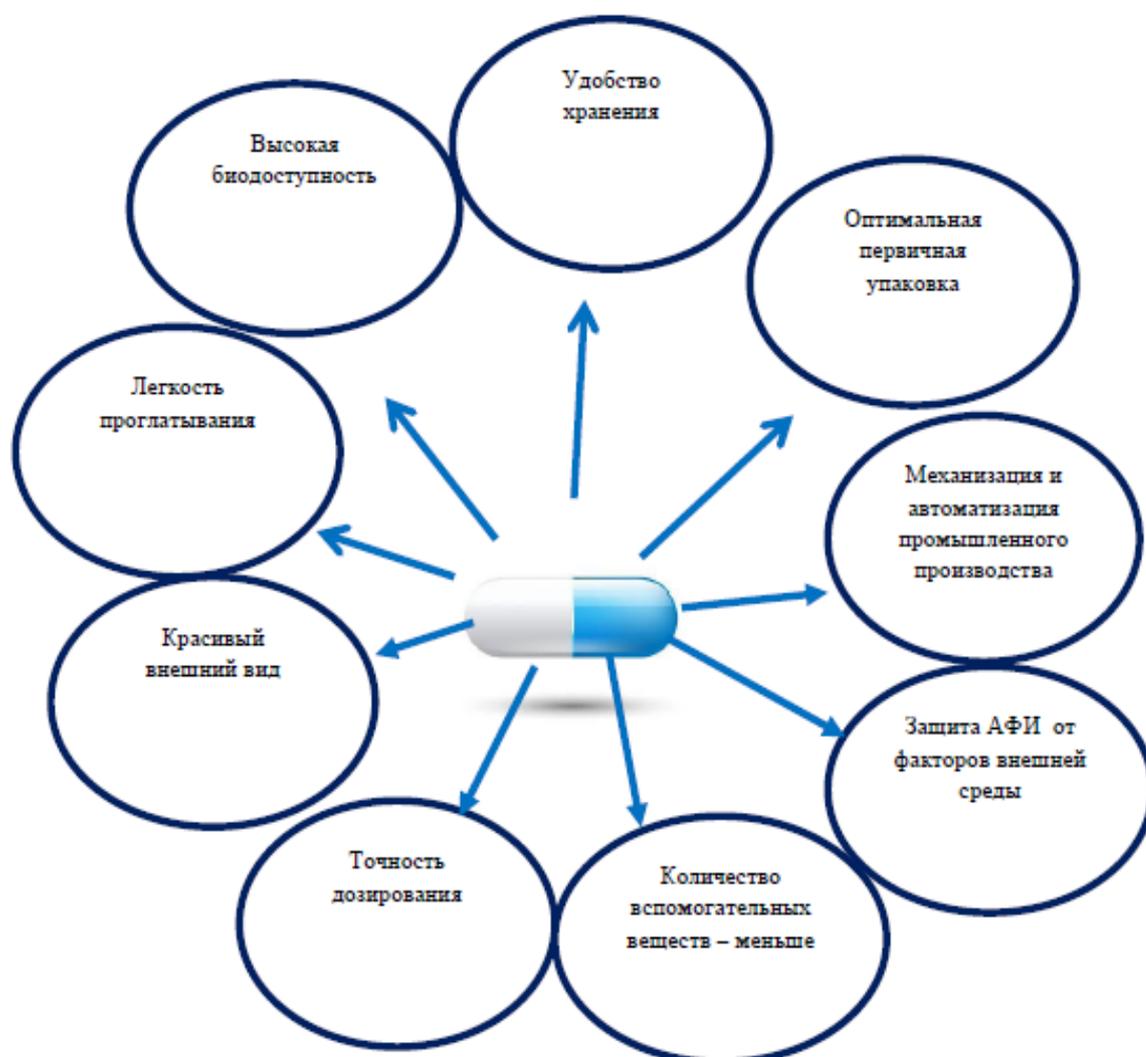


Рисунок 1.1 Преимущества капсул

Поэтому, можно сделать вывод, что ТЖК являются оптимальной первичной упаковкой для сухих экстрактов [18,34].

1.3. Калган и лен - перспективные природные сорбенты, для лечения интоксикаций



Рисунок 1.2 Калган (*Potentilla erecta rhizomata*)

Многолетнее растение – калган. Его корень является ценным ЛРС. Растение распространено по всей территории Украины. В меньшей

степени он встречается в степной зоне, благоприятная зона его произрастания – лесостепная [14,17].

В лечебных целях используется корневище калгана (КК). Свежее ЛРС не имеют запаха, а высушенное сырье обладает характерным запахом, очень похожим на запах корня имбиря. В разрезе корень имеет оттенок - светло-розовый, но уже после полного высыхания сырье начинает темнеть и приобретает уже коричневый цвет [1,17].

Заготовку ЛРС проводят ранней весной (когда растение не имеет листьев) или поздней осенью, когда листья растения только начинают отмирать [14].

Корневища выкапывают, очищают от мелких и тонких корней и остатков земли. Сырье очень хорошо промывают под проточной водой и оставляют подсушиться на воздухе (без прямого попадания солнечных лучей) или же в хорошо проветриваемом и сухом месте. С целью получения готового продукта, необходимо нарезать корневища одинаковыми кубиками и отправить в полочную сушилку и равномерно распределить его на поддоне. Слой сырья должен быть не толще 2-3 см, и сушить нужно при температуре 50-60° С (с целью сохранения БАВ). Хранят высушенное сырье (корневища калгана) нужно в мешках из натуральных волокон, без доступа влаги, в проветриваемом помещении, при постоянной температуре [17].

Лекарственные средства из корневищ калгана применяются в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Отвары и настои используют перорально для лечения диареи, гастрита, колита, метеоризме и энтерите. ЛРС обладает противогнилостным свойствам, и поэтому будет нейтрализовать процессы брожения в организме человека и выводить токсические вещества из него [1,14].



Рисунок 1.3 Лен (*Linum usitatissimum*)

Лен - однолетнее растение, высотой 60-120 см, корень стержневой с многочисленными корешками и ответвлениями. Стебель с восковым налетом, тонкий, прямостоячий. Листья, расположены по спирали, многочисленные. Лепестки цветка обычно голубые, реже бывают розовые или белые. Плод – имеет форму коробочки [17].

В диком виде лен не встречается, его выращивают на полях и для получения хорошего урожая почва должна быть плодородной. Цветет лен в июне-июле, а созревание плодов уже наступает в первой половине августа. Как только семена льна созрели, нужно немедленно их собирать, поскольку коробочки трескаются, и семена льна разлетаются [1].

Сейчас лен заготавливают в промышленных масштабах. Для заготовки семян льна, растение вырывают полностью (к корням) и проводят сушку коробочек с семенами. Для этого семена вытряхивают, очищают от механических включений и подсушивают до остаточной влажности. Складывают в бумажные коробки и хранят в сухом месте, прохладном месте, при постоянной температуре и попадания прямых

солнечных лучей. Свойства ЛРС зависят от степени созревания растения [1,14].

Семена льна используют в лечении заболеваний ЖКТ и оказывает слабительное, моче- и желчегонное действие. ЛРС активизирует работу кишечника и, улучшает его перистальтику, благодаря высокому содержанию клетчатки, поэтому применяется в лечении атонии. Используют не только в борьбе с хроническими запорами. Наличие селена в ЛРС и богатый аминокислотный состав улучшают защитные силы организма и повышает иммунитет [14].

Такое вещество БАВ как линамарин (содержится в семенах льна), играет большую роль во влиянии на организм человека - обволакивая органы ЖКТ изнутри, он является защитным барьером, препятствующим всасыванию вредных веществ. Семена льна обладают способностью связывать и выводить токсины из организма человека, в том числе и тяжелые металлы и поэтому, как сорбент природного происхождения может использоваться для лечения интоксикаций и быть полноценной заменой активированному углю. Описаное ЛР способно и может выводить радионуклиды из организма человека, и поэтому может назначаться при лечении лучевой болезни [1,17].

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. На основании литературных источников охарактеризованы основные виды интоксикации.

2. Представлены преимущества такой лекарственной формы как капсулы, которая является рациональной первичной упаковкой для инкапсулирования сухих экстрактов.

3. Охарактеризованы лекарственные растения – калган и лен, как природные сорбенты для лечения интоксикаций.

РАЗДЕЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика объектов исследования

В этом разделе представлены как активные фармацевтические ингредиенты, так и вспомогательных веществ, используемых при разработке твердой лекарственной формы.

Активные фармацевтические ингредиенты

Сухой экстракт корня калгана



Рисунок 2.1 Корень калгана

Порошок желто-бежевого цвета, с пряным ароматом. Хорошо растворяется в воде и глицерине. БАВ, которые входят в состав корневища

калгана - тритерпеновые сапонины, фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества, эфирные масла, гликозид торментамин, смолы, крахмал, флорафены, фенолы [1,14,17].

Сухой экстракт семян льна



Рисунок 2.2 Семена льна

Мелкодисперсный порошок от бежевого до коричневого цвета, со специфическим травяным ароматом. Хорошо растворяется в воде и глицерине. В семенах растения есть масло (30-48%), в состав которого входят глицериды кислот линоленовой, линолевой, олеиновой, пальмитиновой и стеариновой, а также слизь (до 12%), углеводы, гликозид линамарин, кислоты органические, ферменты, витамин. Семена льна обладают способностью связывать и выводить токсины из организма, в том числе соли тяжелых металлов. ЛР представляет собой сильнейшим

сорбентом, поэтому может применяться в лечении интоксикаций. По своим характеристикам является альтернативой углю активированному. Оно может выводить радионуклиды, благодаря чему растительное сырье может быть назначено при лечении лучевой болезни [1,14,17].

Вспомогательные вещества

Гален ИК 720



Рисунок 2.3. Фотография Гален ИК 720

Гален ИК 720 – белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Получают из сахарозы путем двустадийной обработки. Характеризуется хорошей сыпучестью, низкой гигроскопичностью, приятным сладким вкусом. Используется в производстве твердых лекарственных форм [26,27,28].

Свойства:

- отличная сыпучесть;
- физическая стабильность в процессе перемешивания;

- отличная растворимость и однородность содержания;
- характерная структура, которая предотвращает расслаивание массы;
- химическая стабильность;
- низкая гигроскопичность;
- защита от влаги [26,28].

Компритол 888 АТО



Рисунок 2.4. Фотография Компритол 888 АТО

Компритол 888 АТО представляет собой смесь моно-, ди- и триглицеридов С22 жирных кислот, растительного происхождения. Это порошок белого цвета с характерным запахом. Свойства: Ткип – 200 °С; Тпл – 69–74 °С; содержание свободного глицерина <1%; влажность <0,1%; свободно растворяется в хлороформе и дихлорметане; практически не растворяется в воде, этаноле (95%) и минеральных маслах [13,29,31]

Твердые желатиновые капсулы



Рисунок 2.5. Твердые желатиновые капсулы

Твердые желатиновые капсулы номером – 0, прозрачные и состоят из 2 частей: крышки и корпуса. Твердые желатиновые капсулы являются лучшей пероральной лекарственной формой в фармотрасли. Они нейтральные на вкус и легко проглатываются, маскируют неприятный вкус и запах активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ, и также позволяет принимать препараты в более точном дозировании. Пустые желатиновые капсулы - это удобный и экономичный способ инкапсулирования гранул, экстрактов (сухих, густых), порошков, АФИ с неприятным вкусом и запахом [20,34].

2.2 Характеристика методов исследования

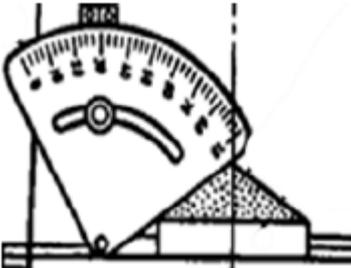
При разработке твердых желатиновых капсул проводили следующие испытания согласно требованиям ГФУ [3], которые приведены в таблице 2.1

Таблица 2.1

Методы исследования

Название метода и оборудование	Методика проведения
<p>Органолептический контроль</p> 	<p>Просматривают при дневном освещении 20 капсул, делают вывод об их внешнем виде. Капсулы не должны иметь трещин и вмятин [3].</p>
<p>Влагопоглощение</p> 	<p>Исследования проводили в лабораторном эксикаторе, в который помещали навеску массой 1,0г, и создавали такие условия: относительная влажность – 60%; температура – 25 °С; время эксперимента – 8 час. [3].</p>
<p>Микроскопические исследования</p>	<p>Микроскопию порошков проводили с помощью электронного лабораторного микроскопа Konus-Asademy с камерой ScoreTek. Изображения обрабатывали с помощью</p>

	<p>программного обеспечения Score Photo. На предметное стекло насыпали небольшое количество порошка и помещали на столик микроскопа под окуляр. Размеры частиц измеряли при наблюдении отдельных полей зрения, которые выбирают на образце исследуемого порошка. Площадь, на которой проводили измерения и количество частиц, равна при наблюдении отдельных полей зрения - сумме их площадей [3].</p>
<p>Текучесть</p> 	<p>Текучесть определяли на лабораторном приборе модели ВП-12А. Навеску порошков (100,0г) с точностью до 0,5 % помещали в лейку с закрытой заслонкой, прибора с виброустройством и амплитудой колебаний от 0,04 до 0,1 мм при частоте 50 Гц. Включали виброустройство и через 20с (время, которое дается для утряски) открывали заслонку и</p>

	<p>засекали полное время истечения порошка из воронки и делали расчеты по формуле [3].</p>
<p>Угол естественного откоса</p> 	<p>Угол естественного откоса определяли на лабораторном приборе модели ВП-12А С этой целью, брали точную навеску (50,0 г) порошка с точностью до 0,01 г и засыпали в лейку устройства (заслонка при этом была закрыта). Включали вибратор на 20с (время утряски) и открывали заслонку, давая возможность полностью высыпаться порошку. После этого подводили транспортер, к порошку который высыпался горкой и по его шкале определяли угол, который образовался между конусом и плоскостью поверхности. По полученным данным рассчитывали угла естественного откоса [3].</p>
<p>Насыпная плотность и плотность</p>	<p>Насыпную плотность и</p>

после усадки

плотность после усадки определяли в градуированном цилиндре на приборе АК - 3. В сухой цилиндр объемом 250 мл помещали 100,0г исследуемого порошка (масса навески). Цилиндр закрепляли на подставке прибора и снимали показания объема до усадки V_0 . После включения прибора начали снимать показания при 10, 500, 1250 подскоках цилиндра и записывали объемы V_{10} , V_{500} , V_{1250} . По полученным результатам исследования рассчитывали показатель сжатия и коэффициент Гауснера [3].

Распадаемость

Исследования проводили с помощью прибора «качающаяся корзина» при температуре $-37 \pm 2^\circ\text{C}$. В качестве жидкой среды использовали воду очищенную. Корзинка состоит из 6 стеклянных трубок. В каждую трубку помещали по 1 капсуле и включали прибор. В ходе эксперимента контролировали

	<p>время, за которое все 6 образцов распались полностью (не должно превышать 15 мин) [3].</p>
<p>Однородность массы</p> 	<p>Отбирали 20 капсул, рассчитывали для них среднюю массу и контролировали отклонения от нее - для капсул массой 300 мг и более отклонения не должно превышать $\pm 7,5\%$ [3].</p>
<p>Статистическая обработка</p>	<p>Статистическую обработку результатов осуществляли согласно ГФУ [3]</p>

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. Как объекты исследования нами были выбраны сорбенты природного происхождения – сухие экстракты корня калгана и семян льна. Приведена характеристика выбранных АФИ и вспомогательных веществ, которые будут использованы при разработке твердых желатиновых капсул.

2. Представлены и описаны основные методы исследований, при разработке ТЛФ и ее контроле качества.

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОГО ДЕЙСТВИЯ

3.1 Исследование рынка препаратов дезинтоксикационного действия

При проведении анализа рынка Украины использовали Государственный реестр ЛС и Компендиум [4,7]. По АТС-классификации данная группа лекарственных средств состоит:

А – Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм

А16 – Другие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы

А16А – Другие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы

А16А Х – Различные вещества, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм

А16А Х19** – Различные препараты [4,7].

Установлено, что отечественные производители занимают 16% рынка, а зарубежные – 84% [4,7]. Результаты анализа представлены на рисунке 3.1



Рисунок 3.1 Распределение исследованной группы по производителям.

Исследуемая группа ЛП выпускаются в различных ЛФ, а именно- пероральные препараты (растворы, капли, сиропы, масла) – 24%, таблетки (35%), капсулы (10%), порошки (17%), растворы для инъекций – 10%, сборы - 3,5 %. Данные представлены на рисунке 3.2 [4,7]. Из рисунка 3.2 можно увидеть, что таблетки занимают лидирующую позицию, в сравнении с другими ЛФ.

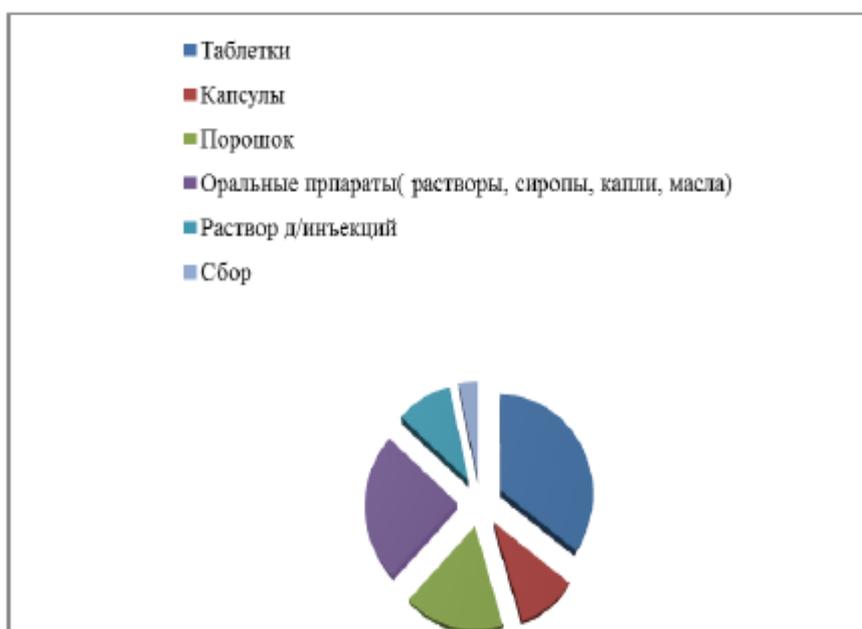


Рисунок 3.2 Диаграмма распределения по лекарственным формам

При анализе данной группы препаратов установлено, что только 15 % из них имеют в своем составе компоненты на основе ЛРС, а 85 % - это препараты на основе синтетических субстанций (рисунок 3.3) [4,7].

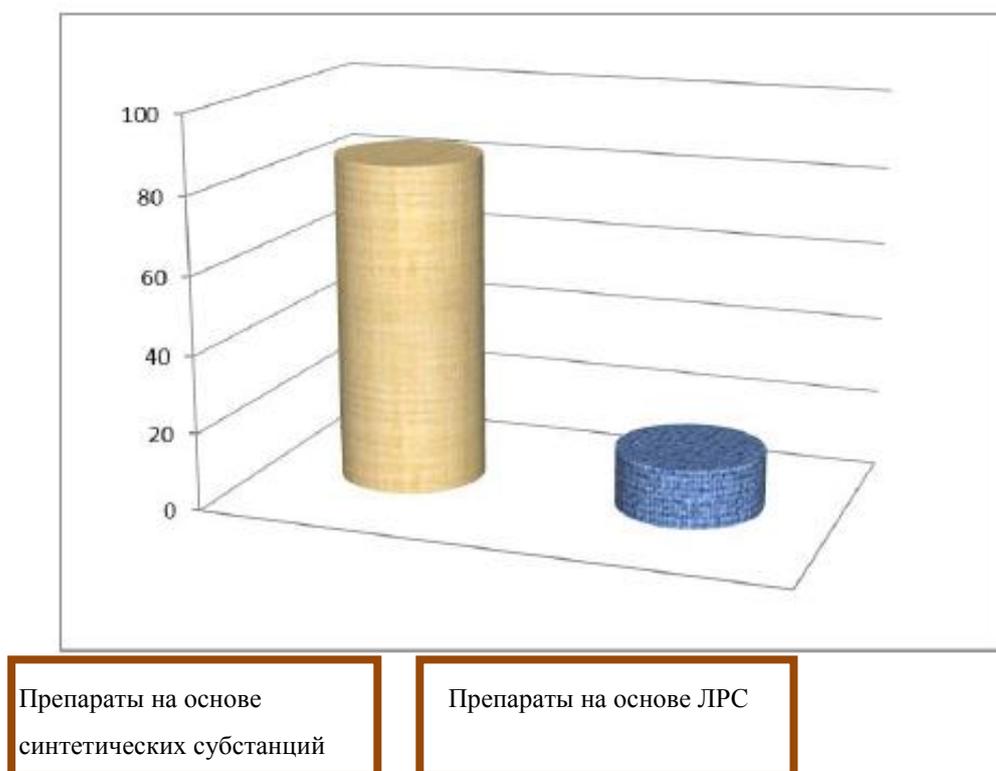


Рисунок 3.3. Процентное соотношение ЛП на основе синтетических субстанций и ЛП на основе ЛРС в исследуемой группе

С целью полного обеспечения населения Украины недорогими препаратами отечественного производства и снижения доли препаратов импортного производства, разработка препарата в форме твердых капсул на основе сухих экстрактов корня калгана и семян льна для лечения интоксикаций организма человека есть актуальной в настоящее время [35].

3.2. Подбор вспомогательных веществ, для оптимального состава твердых капсул дезинтоксикационного действия на основании экспериментальных исследований

На основании литературных источников установлено количество сухих экстрактов корня калгана и семян льна для инкапсулирования в твердую желатиновую капсулу - 200 мг каждого экстракта [30,36].

Исследование сухих экстрактов калгана и льна было нами начато с микроскопического исследования (кристаллографического анализа) порошков, результаты которого представлены на рисунках 3.4 и 3.5.



Рисунок 3.4 Фотография частиц СЭ корня калгана



Рисунок 3.5 Фотография частиц СЭ семян льна

Согласно полученным результатам на рисунке 3.4 частицы сухого экстракта калгана имеют изодиаметрическую форму, размер частиц от 0,3 до 0,7 мкм. Из рисунка 3.5 видно, что частицы сухого экстракта семян льна также имеют изодиаметрическую форму. Размер частиц от 0,2 до 0,6 мкм.

Далее нами были исследованы технологические свойства этих же сухих экстрактов, результаты приведены в таблицах 3.1. и 3.2.

Таблица 3.1

Технологические характеристики СЭ калгана

Параметры	Единицы измерения	Результаты
Насыпная плотность	г/мл	$0,587 \pm 0,001$
Плотность после усадки	г/мл	$0,690 \pm 0,001$
Показатель сжатия	%	20
Коэффициент Гауснера	-	1,19
Текучесть (с использованием вибрации)	с/100 г	$28,69 \pm 1,11$
Угол естественного откоса	град.	$37,03 \pm 0,33$

Примечание. $n = 5$, $p < 0,05$.

Таблица 3.2

Технологические характеристики СЭ льна

Параметры	Единицы измерения	Результаты
Насыпная плотность	г/мл	$0,665 \pm 0,001$
Плотность после усадки	г/мл	$0,801 \pm 0,001$
Показатель сжатия	%	20
Коэффициент Гауснера	-	1,25
Текучесть (с использованием вибрации)	с/100 г	$29,81 \pm 1,70$
Угол естественного откоса	град.	$38,05 \pm 0,53$

Примечание. $n = 5$, $p < 0,05$.

Результаты, представленные в таблицах 3.1 и 3.2, свидетельствуют об удовлетворительной текучести СЭ. Как известно, что к недостатком сухих экстрактов относится их гигроскопичность [18]. Поэтому, мы исследовали влагопоглощающую способность сухих экстрактов. Методика приведена в разделе 2. Результаты представлены на рисунке 3.6.

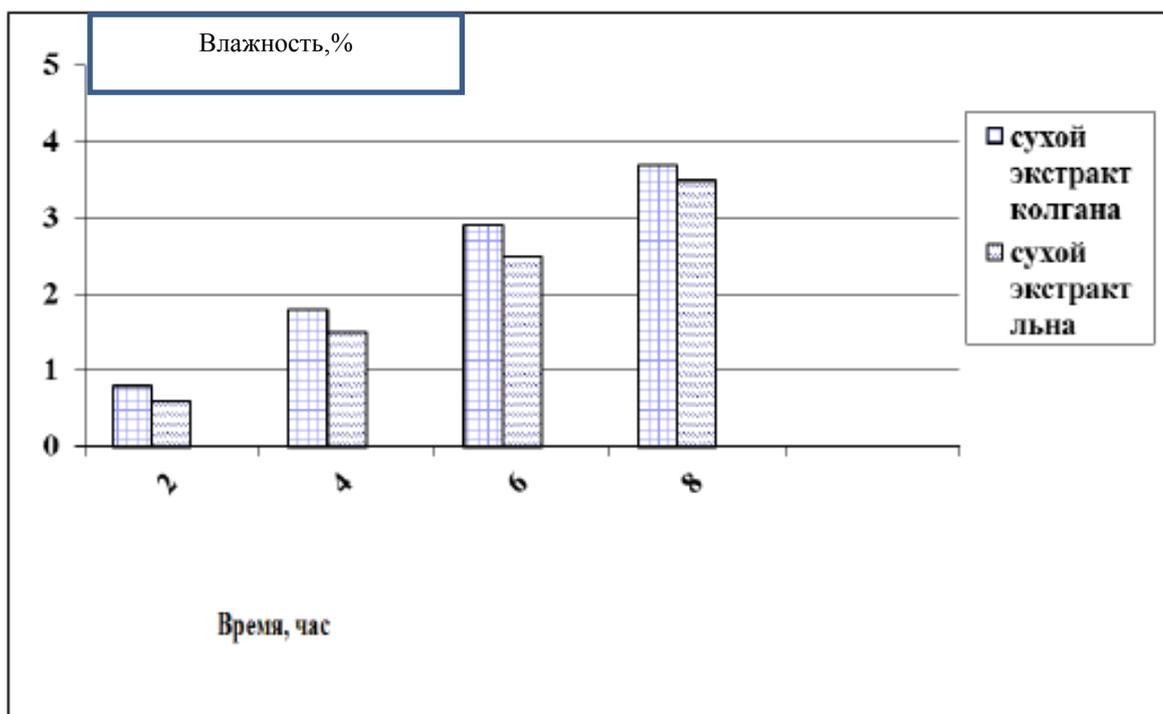


Рисунок 3.6 Влагопоглощение сухих экстрактов

Как показали результаты (рисунка 3.6), можно наблюдать за 8 часов увеличение в массе сухого экстракта калгана до 3,7% и сухого экстракта льна до 3,6%, что находится в пределах нормы, но при этом наблюдалось снижение такого показателя, как сыпучесть и СЭ превращались в комковатые массы [18].

Для улучшения сыпучести мы выбрали в качестве наполнителя Гален ИК 720. Он рекомендуется при разработке лекарственных средств в форме капсул [27,28].

Нами были приготовлены образцы СЭ калгана и льна с Галена ИК 720 и проведены микроскопические исследования. На рисунках 3.7 и 3.8 представлены результаты исследования.



Рисунок 3.7 Фотография СЭ калгана с Гален ИК 720

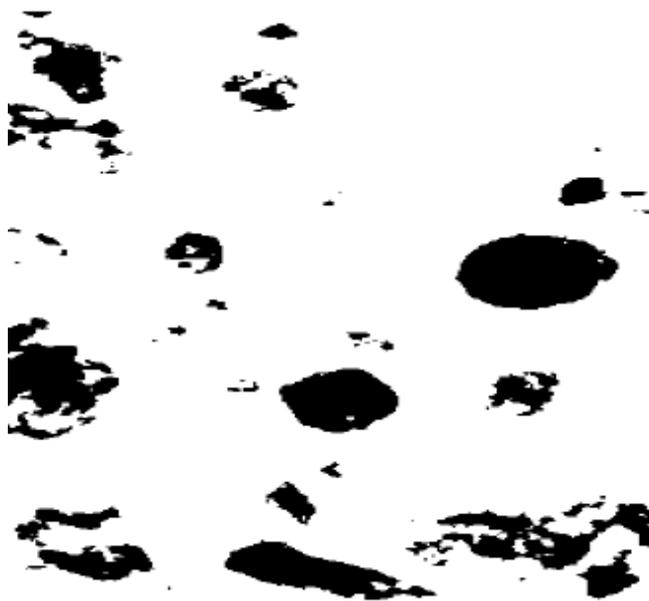


Рисунок 3.8 Фотография СЭ льна с Гален ИК 720

Из анализа рисунков 3.7 и 3.8, можно сделать вывод, что масса для инкапсулирования по внешнему виду однородная, и соответственно не будет расслаиваться [29].

Технологические свойства полученной массы для инкапсулирования приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Технологические характеристики ССЭ с Гален ИК 720

Параметры	Единицы измерения	Результаты
Насыпная плотность	г/мл	$0,679 \pm 0,002$
Плотность после усадки	г/мл	$0,821 \pm 0,001$
Показатель сжатия	%	11
Коэффициент Гауснера	-	1,14
Текучесть	с/100 г	$24,54 \pm 0,10$
Угол естественного откоса	град.	$32,31 \pm 0,55$

Примечание. $n = 5$, $p < 0,05$.

Полученные результаты, приведенные в таблице 3.3, свидетельствуют об улучшении технологических свойств массы для инкапсулирования при введении в ее состав наполнителя Гален ИК 720 [28].

С целью улучшения сыпучести массы, в качестве лубриканта нами был выбран Компритол 888 АТО [13,29,31]

Из данных литературы известно, что количество лубриканта в составе массы для инкапсулирования должно находиться в пределах от 1,0 до 2,5% [13].

Для определения оптимальной концентрации лубриканта Компритола 888 АТО в массе для инкапсулирования, нами было изучено его влияние на сыпучесть приготовленной смеси. Результаты представлены на рисунке 3.9

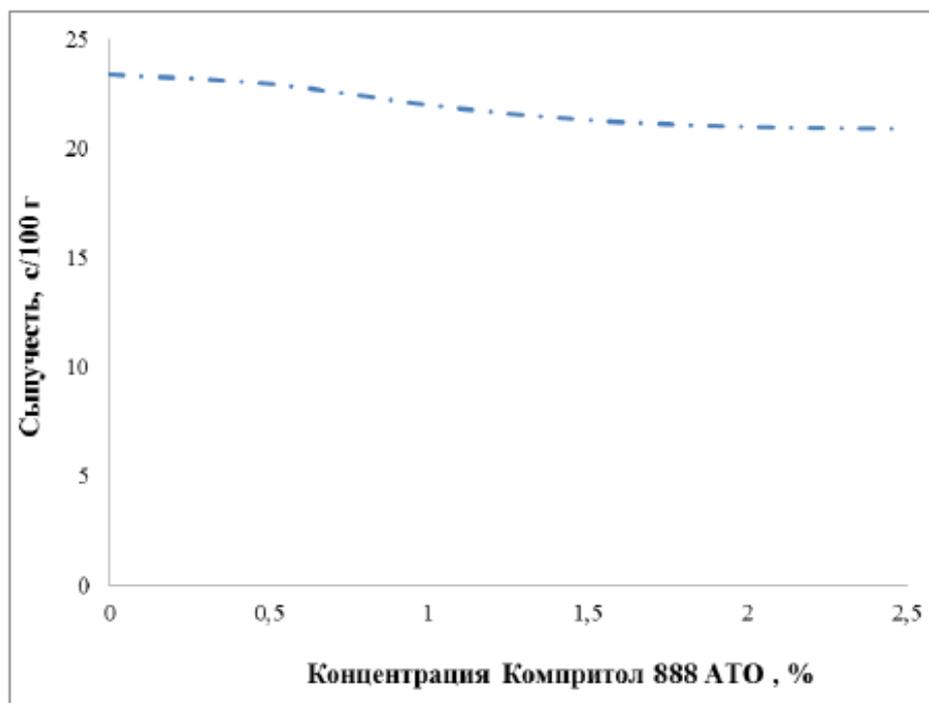


Рисунок 3.9 Показание сыпучесть массы для инкапсулирования от содержания Компритола 888 АТО (%)

Как показал результат рисунка 3.9, при увеличении количества лубриканта Компритола 888 АТО происходит улучшение сыпучести массы для инкапсулирования. Выбранная нами концентрация Компритола 888 АТО составила 1%, поскольку дальнейшее увеличение количества лубриканта нецелесообразно [31].

На основании проведенных исследований, был разработан состав желатиновых капсул дезинтоксикационного:

Сухой экстракт корня калгана	- 0,2000г
Сухой экстракт семян льна	- 0,2000г
Гален ИК 720	- 0,1000г
Компритол 888 АТО	- 0,0050г
Всего	- 0,5050г

3.3 Разработка оптимальной технологии промышленного производства твердых желатиновых капсул дезинтоксикационного действия

Процесс инкапсулирования твердых желатиновых капсул заключается в подготовке желатиновых оболочек, получении массы для инкапсулирования, инкапсулирования, фасовки, упаковки и маркировки [18]. Стадии технологического процесса следующие:

Стадия 1. Подготовка сырья

На весах отвешивают такие ингредиенты: сухие экстракты корня калгана и Компритола 888 АТО.

Стадия 2. Приготовление массы для инкапсуляции

Сухие экстракты калгана, льна и Гален ИК 720, подготовленные на стадии 1, загружают в смеситель и перемешивают с помощью мешалки в течение 15 минут до получения однородной массы. Затем к полученной смеси добавляют Компритола 888 АТО и перемешивают в течение 10 минут. Готовую смесь передают на стадию инкапсулирования.

Стадия 3. Инкапсулирование

Твердые желатиновые капсулы заполняют полученной массой со стадии 2.

Стадия 4. Фасовка капсул в блистеры

Заполненные желатиновые капсулы фасуются по 10 шт. в блистеры, контролируя правильность маркировки, печати, срок годности, качество

термосклеивания и комплектность.

Стадия 5. Упаковка блистеров в пачки и групповую упаковку

Продукцию, полученную на стадии 4, вместе с инструкциями к применению укладывают в картонные пачки, а затем в картонные ящики и наклеивают групповую этикетку.

Технологическая схема производства твердых желатиновых капсул дезинтоксикационного действия представлена на рисунке 3.10.

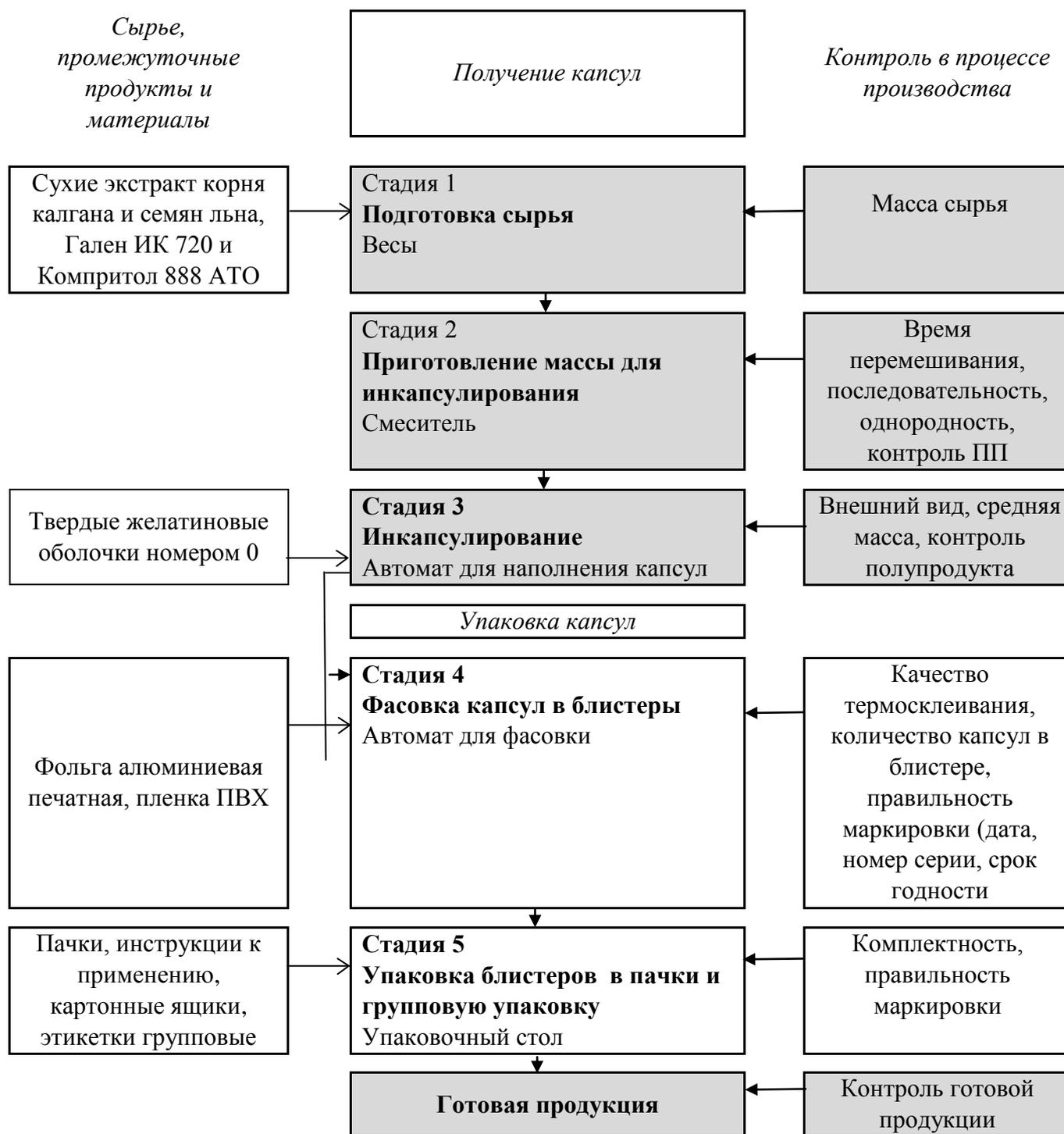


Рисунок 3.10 Технологическая схема производства твердых желатиновых капсул дезинтоксикационного действия

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Анализ рынка показал, что группа лекарственных препаратов, которые применяются при дезинтоксикации, характеризуется разнообразием лекарственных форм.

2. Концентрация сухих экстрактов корня калгана – 200 мг и сухого экстракта семян льна – 200 мг в 1 капсуле дезинтоксикационного действия – определена на основании источников научной литературы.

3. На основании результатов микроскопического анализа, технологических характеристик субстанций АФИ, обоснована целесообразность введения в состав твердой лекарственной формы наполнителя – Гален ИК 720.

4. С целью обеспечения качественного наполнения твердых желатиновых капсул массой для инкапсуляции, в состав введен лубрикант Компритол 888 АТО в количестве 1,0%.

5. На основании проведенных исследований обоснован состав и разработана технология получения твердых желатиновых капсул дезинтоксикационного действия.

ВЫВОДЫ

1. Современный образ жизни человека и ухудшение условий окружающей среды оказывают негативное влияние на его организм, что часто приводит к различным видам интоксикации.

2. Дезинтоксикация организма, должна быть направлена на связывание и выведения токсинов из организма человека

3. В качестве активных фармацевтических ингредиентов в составе капсул были выбраны сорбенты природного происхождения – сухие экстракты корня калгана и семян льна, которые характеризуются безвредностью, отсутствием побочных эффектов и возможностью длительного применения.

4. Исследования технологических свойств АФИ и массы для инкапсулирования позволили сделать правильный выбор таких вспомогательных веществ: в качестве наполнителя – Гален ИК 720 и как лубрикант – Компритол 888 АТО.

5. На основании проведенных исследований разработан оптимальный состав и обоснована технология производства желатиновых капсул дезинтоксикационного действия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аннамухаммедова О. О., Аннамухаммедов А. О. Лікарські рослини в таблицях та схемах : навч. посіб. Житомир : Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2016. 187 с.
2. Бабак О. Я., Железнякова Н. М. Полівалентність механізмів реалізації синдрому ендогенної інтоксикації у хворих з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного панкреатиту. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2012. Вип. 5. С. 284–292.
3. Державна Фармакопея України : у 3 т. Т. 1. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів. Інформаційний фонд. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 21.12.2023). Назва з екрану.
5. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
6. Дубовая А. В. Екзогена і ендогена інтоксикація. Функціональна система детоксикації. Метод активної детоксикації. *Здоров'я дитини*. 2011. № 5 (32). С. 93–96.
7. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>. (дата звернення: 22.10.2023).
8. Король В. В., Рибак В. А. Розробка складу та аналіз збору детоксикаційної дії. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2019. Вип. 3. С. 121–124.

9. Крайдашенко О. В., Свинтозельський О. О. Фармакотерапія : посіб. для практичних занять і підготовки до модульного контролю. Запоріжжя, 2014. 327 с.
10. Лотоцька С. В. Обґрунтування використання ентеросорбентів у лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації при різноманітних захворюваннях (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19, № 1 (73). С. 222–226.
11. Марков Ю. І. Методи штучної детоксикації при гострих отруєннях. *Медицина неотложных состояний*. 2019. № 8 (103). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/48727> (дата звернення: 22.10.2023).
12. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога: підручник / За ред. І. С. Зозулі. 3-тє вид., переробл. та доповн. Київ : Медицина, 2017. 960 с.
13. Могилюк В. Лубриканты для твердых лекарственных форм: Compritol[®] 888 АТО и Precirol[®] АТО 5. *Фармацевтическая отрасль*. 2010. № 6 (23). С. 60–62.
14. Основи фармакогнозії і фітотерапії: навч. посіб. / Т. П. Гарник та ін. Житомир : Рута, 2015. 456 с.
15. Распространенные гельминтозы пищеварительного тракта человека / Е. И. Сергиенко и др. *Ліки України*. 2011. № 7(153). С. 18–22.
16. Синдром ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті та коморбідних станах / Л. С. Бабінець та ін. *Ліки України*. 2017. № 3 (32). С. 27–29.
17. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
18. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
19. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.–упоряд.: С. В.

Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОПІОН, 2016. 1952 с.

20. A review on activated carbon: process, application and prospects / M. A. Tadda, et al. *Journal of Advanced Civil Engineering Practice and Research*. 2016. Vol. 2 (1). P. 7–13.

21. Abrantes C. G., Duarte D., Reis C. P. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe. *J. Pharm. Sci.* 2016. Vol. 105. P. 2019–2026.

22. Augsburger L. L., Hoag S. W. *Pharmaceutical Dosage Forms: Capsules*. New York : Taylor & Francis Group, 2017. 344 p.

23. Biyani M. Choosing Capsules: A Primer. *Pharmaceutical Technology*. 2017. Vol. 41 (10). P. 36–41.

24. Carbon adsorbents: achievements and perspectives / V. G. Nikolaev, et al. *Experimental Oncology*. 2011. Vol. 33, № 1. P. 2–8.

25. Cragg G. M., Newman D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013. Vol. 1830 (6). P. 3670–3695.

26. Evaluation of isomalt, maltitol, mannitol and sucrose as bitterness suppressors in a liquid preparation containing quinine hydrochloride / O. Luhn, et al. *PharmaChem, Drug Research*. 2014. № 9/10. P. 8–10.

27. Fuentes-González K. I., Villafuerte-Robles L. Powder flowability as a functionality parameter of the excipient GalenIQ. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014. Vol. 6, Issue 9. P. 66–74.

28. GalenIQ™, the sweet pharmaceutical excipient. URL: <https://www.beneo.com/ingredients/pharmaceutical-excipients/product-range>

29. Jinjiang Li, Yongmei Wu. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*. 2014. Vol. 2. P. 21–43.

30. Kumadoh D., Ofori-Kwakye K. Dosage forms of herbal medicinal products and their stability considerations-an overview. *J Crit Rev*. 2017. Vol 4, Issue 4. P. 1–8.

31. Morin G., Briens L. The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application. *AAPS PharmSciTech*. 2013. Vol. 14. P. 1158–1168.

32. Multivariate Statistical Optimization of Tablet Formulations Incorporating High Doses of a Dry Herbal Extract / Oh Euichaul et al. *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11 (2). P. 79.

33. Novel approaches for stability improvement in natural medicines / L. Thakur, et al. *Pharmacogn Rev*. 2011. Vol. 5. P. 48–54.

34. Mahajan P. S., Gondkar S. B., Saudagar R. B. A review on capsule technology. *Int J Pharm Bio Sci*. 2016. Vol. 7, Issue 2. P. 176-185.

35. Shafai E. L. Mehdi, Kryklyva I. O., Sichkar A. A. Relevance of creation of solid dosage form with disintocaction effect. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали IV міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 22 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 94

36. Veeresham C. Natural products derived from plants as a source of drugs. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2012. Vol. 3 (4). P. 200–201.

ПРИЛОЖЕНИЯ